

Как нивелировать риск кровотечений на фоне приема антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий?

С.А. Бернс^{✉1}, О.Л. Барбараш²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее распространенному виду нарушений сердечного ритма, при этом ФП является основным фактором риска развития ишемического инсульта. На протяжении длительного времени к стандарту профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП относятся антагонисты витамина К, в первую очередь варфарин. Еще 5 лет назад в структуре назначения антикоагулянтов (АК) дабигатран, ривароксабан и апиксабан занимали 2-е место, уступая лидерство варфарину. Общеизвестной причиной неадекватного применения АК является опасность развития кровотечения. Известно большое количество валидированных шкал для оценки риска геморрагических осложнений, в частности HAS-BLED, ABC, HEMORRH2HAGES, ATRIA, ORBIT, но расчетный высокий риск кровотечений не должен являться единственным и абсолютным ограничением к назначению АК. Несмотря на реально существующий риск развития кровотечений на фоне приема АК у пациентов с ФП, комплексный подход с учетом факторов риска не только тромбоэмболических, но и геморрагических осложнений, с акцентом на имеющиеся сопутствующие заболевания, наличие коморбидности, пожилой возраст и т.д., позволит индивидуально подходить к выбору АК и его дозы, способствуя оптимизации ведения такого рода пациентов.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, антикоагулянты, тромбоэмболические осложнения, кровотечение

Для цитирования: Бернс С.А., Барбараш О.Л. Как нивелировать риск кровотечений на фоне приема антикоагулянтной терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий? *Consilium Medicum*. 2022;24(1):36–41. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201474

REVIEW

How to level the risk of bleeding while taking anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation?

Svetlana A. Berns^{✉1}, Olga L. Barbarash²

¹National Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia;

²Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common types of cardiac arrhythmias, while AF is the main risk factor for ischemic stroke. For a long time, vitamin K antagonists, primarily warfarin, have been the standard for the prevention of thromboembolic complications in patients with AF. 5 years ago, dabigatran, rivaroxaban and apixaban occupied the 2nd place in the structure of anticoagulant prescribing (AC), giving way to warfarin. The well-known reason for the inadequate use of AC is the risk of bleeding. There are a large number of validated scales for assessing the risk of hemorrhagic complications, in particular HAS-BLED, ABC, HEMORRH2HAGES, ATRIA, ORBIT, but the estimated high risk of bleeding should not be the only and absolute limitation to the appointment of AC. Despite the real risk of bleeding on the background of taking AC in patients with AF, an integrated approach taking into account not only the risk factors of the thromboembolic complications, but also hemorrhagic complications, with an emphasis on the existing comorbidities, the presence of comorbidity, old age, etc., will allow an individual approach to the choice of AC and its dose, contributing to the optimization of the management of such kind of patients.

Keywords: atrial fibrillation, anticoagulants, thromboembolic complications, bleeding

For citation: Berns SA, Barbarash OL. How to level the risk of bleeding while taking anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):36–41. DOI: 10.26442/20751753.2022.1.201474

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к наиболее распространенному виду нарушений сердечного ритма, поражая около 3% мужчин и 2% женщин в возрасте от 65 до 69 лет и около 10% взрослых 85 лет и старше [1]. В Соединенных Штатах ФП встречается более чем у 2,7 млн человек [2].

Распространенность ФП увеличивается с возрастом, и хотя скорректированный по возрасту показатель госпитализации по поводу ФП среди взрослых старше 65 лет

стабилизировался с 2006 г., он продолжает неуклонно расти среди молодых людей [3]. Метаанализ 19 исследований показал, что около 1% взрослого населения может иметь недиагностированную ФП, хотя распространенность варьирует среди разных групп населения [1].

Кроме того, широко известен факт, что ФП является основным фактором риска (ФР) развития ишемического инсульта (ИИ), повышая его в 5 раз. На долю ФП приходится от 14 до 24% всех случаев ИИ [1]. Пациент с постоянной

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бернс Светлана Александровна** – д-р мед. наук, проф., проф. ФГБУ НИИЦ ТПМ. E-mail: svberns@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1002-1895

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: olb61@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4642-3610

✉ **Svetlana A. Berns** – D. Sci. (Med.), Prof., National Research Center for Therapy and Preventive Medicine. E-mail: svberns@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1002-1895

Olga L. Barbarash – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Diseases. E-mail: olb61@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4642-3610

формой ФП имеет наиболее высокий риск острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), но даже пароксизмальная форма ФП, на долю которой приходится 25% всех случаев, увеличивает частоту ИИ. Примерно у 20% пациентов, перенесших ОНМК, впервые диагностируется ФП именно во время инсульта или вскоре после него [4].

Как и большинство кардиоваскулярных патологий, ФП развивается чаще у мужчин, чем у женщин. К 2060-му году в странах Европейского союза в целом ожидается двукратное увеличение числа пациентов с данной патологией. Полагают, что ФП будет развиваться у каждого 4-го человека старше 40 лет [5]. К 2050-му году ожидается, что до 5% населения в мире будет в возрасте старше 80 лет, поэтому профилактика ОНМК у этой категории пациентов с ФП имеет большое значение, поскольку риск ИИ существенно увеличивается с возрастом [6].

Общеизвестно, что наличие ФП у пациента ассоциируется с повышенным риском развития ИИ, характеризующегося тяжелым течением и высокой частотой инвалидизации, но, кроме этого, отмечается и двукратное увеличение риска смерти вне зависимости от наличия других ФР [7, 8].

В первую очередь основное преимущество пероральных антикоагулянтов (АК), по данным рандомизированных клинических исследований, продемонстрировано у пациентов с высоким риском тромбоемболических осложнений (ТЭО): CHA2DS2-VASc \geq 2 баллов у мужчин и CHA2DS2-VASc \geq 3 баллов у женщин [7].

На протяжении длительного времени (более двух десятилетий) к стандарту профилактики ИИ у пациентов с ФП относятся антагонисты витамина К (АВК), в первую очередь варфарин. Безусловно, применение варфарина сопряжено с определенными сложностями, несмотря на снижение риска развития ТЭО при ФП на 64% в случае его приема. Существенный и хорошо известный минус варфарина – необходимость индивидуального подбора дозы на фоне постоянного мониторинга антикоагулянтной активности по показателю международного нормализованного отношения (МНО). Причем важно не только поддержание МНО в целевом диапазоне 2,0–3,0 у всех (в том числе у пожилых) пациентов, но и время пребывания значений МНО в терапевтическом диапазоне \geq 65%. Следует отметить, что принятые ранее значения МНО 1,6–2,2 для пожилых пациентов в настоящее время считаются неоправданно низкими в связи с двукратным увеличением риска ИИ. За пределами узкого терапевтического диапазона эффективность профилактики ТЭО снижается либо повышается риск развития кровотечений, включая внутримозговые. Так, время терапевтического диапазона для варфарина, по данным исследования ROCKET AF, составило от 55 до 66% [9]. В целом всем пациентам, получающим терапию АВК, рекомендован контроль МНО не реже 1–2 раз в год [10–12].

Для оценки вероятности поддержания МНО в целевом диапазоне предложена шкала SAMET2R2 [13]. Если, согласно данной шкале, будет получено 2 балла и более, то контроль МНО скорее всего будет неуспешен, и препаратами выбора будут являться прямые оральные антикоагулянты (ПОАК).

Следует отметить, что еще 5 лет назад в структуре назначения АК дабигатран, ривароксабан и апиксабан, относящиеся к ПОАК, занимали 2-е место, уступая лидерство варфарину.

Российские рекомендации «Диагностика и лечение фибрилляции предсердий» (2011 г.) допускали назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) в случае отказа пациента от приема АК, хотя доказательства преимущества такой схемы терапии с целью профилактики ОНМК при ФП и на тот момент были очень ограниченными [14]. Кроме того, двойная антиагрегантная терапия увеличивает риск геморрагических осложнений [8], поэтому, согласно рекомендациям

2016 г., антиагрегантная терапия не рекомендуется для профилактики ТЭО у пациентов с ФП из группы высокого риска. Рутинное сочетание АК с дезагрегантами также повышает риск кровотечений, вследствие чего не рекомендовано пациентам при отсутствии дополнительных показаний [15].

Справедливости ради следует отметить, что основной причиной неадекватного назначения АК при ФП остается настороженность, как со стороны врачей, так и пациентов, связанная с высоким риском геморрагических осложнений [16].

В регистре ORBIT AF (2014 г.) проведен анализ причин неназначения АК, причем среди таковых ведущую роль занимали предпочтение врача (47,7%) и отказ пациента (21,1%) [17].

Крайне неблагоприятная ситуация, связанная с антикоагулянтной терапией (АКТ) при ФП (2020 г.), наблюдается в странах Азии, где 41,8% пациентов в возрасте 65–74 лет и 45,9% пациентов 85 лет и старше не получали адекватной антитромботической терапии [18]. К сожалению, и в России отмечаются определенные проблемы при назначении АК. Так, по данным когортного исследования (2020 г.), проведенного среди больных с ФП, обратившихся к кардиологам в городе Санкт-Петербурге, АКТ (при наличии показаний) не была назначена 25,7% пациентов, и, что имеет особое значение, 13,4% больных, перенесших ОНМК или транзиторную ишемическую атаку, также не получали АК [19].

Исследование, проведенное в 2018 г. в США, демонстрирует, что диагноз ФП не был установлен у 18% людей с этой аритмией. При этом особое значение имеет тот факт, что у 56% из них число баллов по шкале CHA2DS2-VASc составило >2 , т.е. большинство пациентов имели высокий риск инсульта и, следовательно, показания для АКТ [20].

Всем пациентам перед назначением антитромботической терапии в первую очередь следует провести обследование, направленное на выявление потенциальных источников кровотечений, и скорректировать модифицируемые ФР, а при наличии немодифицируемых ФР (табл. 1), выбрать АК, максимально подходящий пациенту в соответствии с его клиническими характеристиками (сопутствующие заболевания, риск ОНМК и т.д.). Таким образом, в идеале следует проводить оценку индивидуального риска кровотечений у пациента с ФП до принятия решения о назначении АКТ [21–24].

Известно достаточно большое количество валидированных шкал для оценки риска геморрагических осложнений, в частности HAS-BLED, ABC [25], NEMORR2HAGES, ATRIA, ORBIT [26]. Традиционно наибольшее распространение имеет шкала HAS-BLED [7]. Сумма ≥ 3 балла по шкале HAS-BLED указывает на высокий риск кровотечений.

Тем не менее расчетный высокий риск кровотечений не должен являться единственным и абсолютным ограничением к назначению АК. До назначения АК рекомендовано провести тщательное обследование пациента, направленное на исключение анемии, нарушение функции печени [24] и почек (определение уровня креатинина крови с расчетом клиренса креатинина по формуле Кокрофта–Голта для исключения хронической болезни почек – ХБП), а также выявление потенциальных источников кровотечений. Всем пациентам перед назначением пероральных АК рекомендовано также определение гемоглобина, гематокрита, количества тромбоцитов [7]. В нестандартных ситуациях решение о назначении АК должно приниматься коллегиально экспертами разных специальностей [22, 24].

Как уже упоминалось, риск кровотечения, оцениваемый по шкале HAS-BLED, сам по себе не является абсолютной причиной для отказа от АК у пациентов с ФП и риском инсульта или для снижения дозы ПОАК. Точно так же слабость, снижение когнитивных способностей и риск падений у пожилых пациентов, как правило, не должны быть причиной отказа от назначения АК [7].

Таблица 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечений у больных с ФП, получающих АК

Модифицируемые факторы риска	
Артериальная гипертензия (особенно если САД > 160 мм рт. ст.)	
Лабильное МНО или время пребывания МНО в целевом диапазоне < 60% (для принимающих АВК)	
Сопутствующий прием препаратов, повышающих риск кровотечения (ингибиторы активации тромбоцитов или НПВП)	
Злоупотребление алкоголем (≥ 8 порций в неделю)*	
Частично модифицируемые факторы риска	
Анемия	
Нарушенная функция почек	
Нарушенная функция печени	
Снижение числа тромбоцитов или нарушение их функции	
Немодифицируемые факторы риска	
Возраст более 65 лет (≥ 75 лет**)	
Большое кровотечение в анамнезе	
Инсульт в анамнезе	
Почечная патология, требующая диализа, либо трансплантация почки	
Цирроз печени	
Злокачественное новообразование	
Генетические факторы	
Биомаркеры – факторы риска кровотечений	
Высокочувствительный тропонин	
Фактор роста и дифференцировки 15	
Уровень креатинина сыворотки/расчетное значение клиренса креатинина	
Примечание. САД – систолическое артериальное давление, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты. *Для расчета количества единиц алкоголя в конкретном напитке нужно умножить объем напитка в литрах на его крепость, а затем умножить полученный результат на удельный вес алкоголя, т.е. на 0,789 (соотношение между плотностью алкоголя и плотностью воды). **>65 лет по шкале HAS-BLED, ≥75 лет по шкалам ATRIA, HEMORR2HAGES, ORBIT.	

В целом следует отметить, что пожилые люди с наличием ФП относятся к совершенно особой группе пациентов, поскольку, с одной стороны, именно этой категории лиц реже назначаются АК, с другой стороны, известно о достаточно большой распространенности бессимптомных форм ФП у пациентов старших возрастных групп. Так, в шведском популяционном скрининговом регистре STROKESTOP (2015 г.) среди лиц в возрасте 75–76 лет общая распространенность ФП составила 12,3% [27]. Причем лица с ФП старше 75 лет – достаточно уязвимая и обширная группа пациентов, которым уже только в силу возраста при наличии ФП обязательно рекомендован прием АК.

Следует отметить, что при приеме ПОАК не замечено влияния возраста на частоту возникновения экстракраниальных кровотечений. Напротив, на фоне приема аписабана и эдоксабана серьезные внутричерепные кровотечения встречались реже у пациентов старшей возрастной группы. Исследование ELDERCARE-AF представляет собой единственное плацебо-контролируемое исследование по изучению ПОАК (изучались нестандартные низкие дозы эдоксабана 15 мг) у пожилых пациентов с ФП. Исследование проведено в Японии, в котором участвовали исключительно японцы. Использование эдоксабана в дозе 15 мг 1 раз в сутки привело к снижению абсолютного риска инсульта на 4,4% в год ($p < 0,001$), однако частота сильных кровотечений увеличилась на 1,5%. В настоящее время неясно, можно ли применить эти данные к остальным этническим группам. В случае подтверждения приведенных данных у представителей других национальностей такая стратегия могла бы стать альтернативой для пожилых пациентов, которым необходимо принимать полные дозы ПОАК [6].

В исследовании ARISTOTLE пациенты с падением в анамнезе были старше и чаще страдали деменцией и церебровас-

кулярными заболеваниями. У данной категории пациентов был повышенный риск кровотечения и внутричерепного кровоизлияния, однако безопасность и эффективность аписабана по сравнению с варфарином не зависели от статуса падения. Это также отражено в наблюдениях, указывающих на лучшие результаты при приеме ПОАК по сравнению с АВК у пациентов с высоким риском падения. Однако следует проявлять осторожность, принимая во внимание возможность развития более отсроченных внутричерепных кровотечений у пациентов с падением в анамнезе на фоне приема ПОАК. Таким образом, падение само по себе не является противопоказанием к применению ПОАК [28, 29].

Одним из ФР развития деменции является и сама ФП. Использование оральных АК может быть связано с уменьшением вероятности развития деменции при использовании как АВК, так и ПОАК. Деменция в самом деле требует особого внимания с точки зрения соблюдения режима лечения и безопасности при применении АК. Существует потребность в постоянной оценке когнитивных функций у пожилых пациентов с ФП, принимающих АК, учете и приеме во внимание способности пациентов с когнитивными нарушениями придерживаться рекомендованного режима антикоагуляции.

За период с октября 2010 по сентябрь 2015 г. в реальной клинической практике на 448 944 пациентах старше 65 лет проведено ретроспективное когортное исследование, инициированное Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, «Сравнительная эффективность и безопасность пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов (старше 65 лет) с неклапанной ФП, принимавших варфарин и стандартную дозу ПОАК» [30]. Пациенты в этом исследовании принимали варфарин, дабигатран, ривароксабан и аписабан. В ходе анализа результатов продемонстрировано, что на долю большого желудочно-кишечного кровотечения приходилось 82% всех случаев внечерепных кровотечений, его риск был повышен при применении дабигатрана и ривароксабана и снижался при применении аписабана по сравнению с варфарином.

У пациентов с повышенным риском развития кровотечений из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) препаратом выбора среди ПОАК можно считать аписабан, на фоне применения которого кровотечения происходят с такой же частотой, как и при использовании варфарина. Что касается дабигатрана и ривароксабана, эти препараты повышают риск геморрагических осложнений со стороны ЖКТ, но по-разному. При использовании дабигатрана достоверно чаще, чем на фоне приема варфарина, возникают кровотечения из нижних отделов ЖКТ, т.е. в основном геморроидальные. Частота кровотечений из верхних отделов ЖКТ при применении дабигатрана и варфарина в исследовании RE-LY была сопоставимой [31].

На фоне применения ривароксабана наблюдалась обратная картина: одинаковое число кровотечений по сравнению с варфарином из нижних отделов ЖКТ и достоверно большее – из верхних отделов. С точки зрения клинициста кровотечения из желудка и двенадцатиперстной кишки могут долгое время протекать латентно на фоне продолжающегося приема ривароксабана в отличие от геморроидальных кровотечений. Поэтому с позиции безопасности со стороны ЖКТ все ПОАК возможно расположить следующим образом: варфарин = аписабан, далее – дабигатран, на последнем месте ривароксабан [32, 33].

У пожилых пациентов на основании уже существующих рекомендаций по лекарственной терапии предложена градация всех препаратов на 4 класса в зависимости от пригодности их использования. Эта концепция применения лекарственных препаратов у пожилых пациентов была названа система FORTA (Fit for the Aged).

Класс А (A-bsolutely) – обязательно (рекомендуемые) препараты, для которых отмечено четкое преимущество при определении соотношения эффективность/безопасность.

Класс В (В-efeficial) – препараты с доказанной или очевидной эффективностью у пожилых людей, но имеющие некоторые ограничения при оценке эффективности или безопасности.

Класс С (С-areful) – препараты с сомнительным профилем эффективности/безопасности, их следует избегать или исключать из листа назначения при наличии слишком большого числа лекарств из-за отсутствия преимуществ или возможных побочных эффектов; рекомендовано рассмотреть/находить альтернативу.

Класс D (D-on't) – препараты, назначения которых следует избегать у пожилых, в первую очередь исключать из листа назначений, рассмотреть/находить альтернативу.

Ни один лекарственный препарат не был отнесен к классу А в 2015 г. При этом междисциплинарная рабочая группа экспертов, используя структурированный литературный поиск и анализ, при помощи консенсусного метода Дельфи оценила возможность применения пероральных АК для долгосрочного лечения при ФП у пожилых людей в отношении эффективности, переносимости и безопасности. Единственный из ПОАК аписабан был отнесен к классу А. В 2019 г. проведен пересмотр концепции FORTA с использованием результатов новых исследований, при этом распределение АК по классам было подтверждено, а аписабан также сохранил свой класс А, остальные же ПОАК отнесены к классу В (имеющие доказательства эффективности, но имеющие ограничения при оценке эффективности и безопасности) [34].

Кроме того, в случае развития кровотечения у пациентов, принимающих ПОАК, рекомендовано выяснить время приема последней дозы препарата [24, 35]. Проведение лабораторных тестов, характеризующих антикоагулянтную активность ПОАК, целесообразно в том случае, если развилось тяжелое кровотечение и обсуждается введение препаратов, нейтрализующих действие ПОАК.

Достижение контроля коморбидных заболеваний и коррекция модифицируемых ФР улучшает прогноз у пациентов с ФП и снижает риск как ТЭО, так и кровотечений. К контрольным показателям здоровья относятся снижение веса, отказ от алкоголя, стойкое поддержание целевых значений артериального давления, стойкая компенсация хронической сердечной недостаточности, достижение целевых значений холестерина липопротеидов низкой плотности у пациентов с сопутствующей ишемической болезнью сердца, контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом и т.д. [8, 36, 37].

К факторам высокого риска кровотечений относят внутричерепное кровоизлияние или ИИ в анамнезе, другую внутричерепную патологию, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или анемию, печеночную недостаточность, геморрагический диатез, коагулопатии, старческий возраст (особенно в сочетании с другими проявлениями старческой астении), ХБП, требующую диализа. По сравнению с пациентами с наличием только ФП или ХБП у пациентов с их сочетанием имеется повышенный риск инсульта и смертности из-за чрезмерного риска развития как ТЭО, так и тяжелых кровотечений, что делает стратификацию риска и лечение сложными задачами.

Таким образом, несмотря на реально существующий риск развития кровотечений на фоне приема АК у пациентов с ФП, комплексный подход с учетом ФР не только ИИ и ТЭО, но и геморрагических осложнений, с акцентом на имеющиеся сопутствующие заболевания, наличие коморбидности, пожилой возраст и т.д., позволит индивидуально подходить к выбору АК и его дозы, способствуя оптимизации ведения такого рода пациентов.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Пфайзер». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. This article was supported by Pfizer. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Литература/References

- Jonas DE, Kahwati LC, Yun JY, et al. Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography: An Evidence Review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 164. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2018. AHRQ publication 17-05236-EF-1.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Atrial fibrillation fact sheet. CDC website. Available at: https://www.cdc.gov/dhosp/data_statistics/fact_sheets/fs_atrial_fibrillation.htm. Updated August 22, 2017. Accessed: 21.06.2018.
- Kato E, Ngo-Metzger Q, Fingar KR, et al. Statistical Brief 236: Inpatient Stays Involving Atrial Fibrillation, 1998–2014. Healthcare Cost and Utilization Project website. Available at: <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb236-Atrial-Fibrillation-Hospital-Stays-Trends.jsp>. Published February 2018. Accessed: 21.06.2018.
- Screening for Atrial Fibrillation With Electrocardiography US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. US Preventive Services Task Force Article Information. *JAMA*. 2018;320(5):478-84. DOI:10.1001/jama.2018.10321
- Morillo CA, Banerjee A, Perel P, et al. Atrial fibrillation: the current epidemic. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(3):195-203. DOI:10.11909/j.isn.1671-5411.2017.03.011
- Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021;23(10):1612-76. DOI:10.1093/europace/euab065
- Kirchhof S, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-962. DOI:10.1093/eurheartj/ehw210
- Петров В.И., Шаталова О.В., Маслаков А.С. Анализ анти тромботической терапии у больных с постоянной формой фибрилляции предсердий (фармакоэпидемиологическое исследование). *Рациональная фармакотерапия*. 2014;10(2):174-8 [Petrov VI, Shatalova OV, Maslakov AS. Analysis of antithrombotic therapy in patients with permanent atrial fibrillation (pharmacoepidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):174-8 (in Russian)].
- Singer DE, Hellkamp AS, Piccini JP, et al. Impact of global geographic region on time in therapeutic range on warfarin anticoagulant therapy: data from the ROCKET AF clinical trial. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(1):e000067. DOI:10.1161/JAHA.112.000067
- Vestergaard AS, Skjøth F, Larsen TB, et al. The importance of mean time in therapeutic range for complication rates in warfarin therapy of patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-regression analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188482. DOI:10.1371/journal.pone.0188482
- Liu S, Li X, Shi Q, et al. Outcomes associated with warfarin time in therapeutic range among US veterans with nonvalvular atrial fibrillation. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(3):415-21. DOI:10.1080/03007995.2017.1384370
- Liu S, Singer A, McAlister FA, et al. Quality of warfarin management in primary care: Determining the stability of international normalized ratios using a nationally representative prospective cohort. *Can Fam Physician*. 2019;65:416-25.
- Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GYH. Factors affecting quality of anticoagulation control amongst atrial fibrillation patients on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest*. 2013;144(5):1555-63. DOI:10.1378/chest.13-0054
- Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации. 2011. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011;7(4):5-80 [Diagnosis and treatment of atrial fibrillation. Russian guidelines. 2011. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2011;7(4):5-80 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2011-7-4

15. Sindet-Pedersen C, Lamberts M, Staerk L, et al. Combining Oral Anticoagulants With Platelet Inhibitors in Patients With Atrial Fibrillation and Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:1790-800. DOI:10.1016/j.jacc.2018.07.054
16. Гайсенко О.В., Леонов А.С. Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с фибрилляцией предсердий: данные когортного исследования. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016;12(4):376-79 [Gaisenk OV, Leonov AS. The use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: cohort study data. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):376-79 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2016-12-4-376-379
17. O'Brien EC, Simon DN, Allen LA, et al. Reasons for Warfarin Discontinuation in the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J*. 2014;68(4):487-94. DOI:10.1016/j.ahj.2014.07.002
18. Mazurek M, Halperin JL, Huisman MV, et al. Antithrombotic treatment for newly diagnosed atrial fibrillation in relation to patient age the GLORIA_AF registry programme. *Europace*. 2020;22(1):47-57. DOI:10.1093/europace/euz278
19. Ионин В.А., Барашкова Е.И., Филатова А.Г., и др. Фибрилляция предсердий в когорте амбулаторных пациентов Санкт-Петербурга: встречаемость, факторы риска, антиаритмическая терапия и профилактика тромбоэмболических осложнений. *Артериальная гипертензия*. 2020;26(2):192-201 [Ionin VA, Barashkova EI, Filatova AG, et al. Atrial fibrillation in St Petersburg cohort: frequency, risk factors, antiarrhythmic therapy and thromboembolism prevention. *Arterial'naya Gipertenziya (Arterial Hypertension)*. 2020;26(2):192-201 (in Russian)]. DOI:10.18705/1607-419X-2020-26-2-192-201
20. Turakhia MP, Shafrin J, Vognar K, et al. Estimated prevalence of undiagnosed atrial fibrillation in the United States. *PLoS One*. 2018;13:e0195088. DOI:10.1371/journal.pone.0195088
21. Петров В.И., Шаталова О.В., Герасименко А.С., Горбатенко В.С. Сравнительный анализ анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(1):49-53 [Petrov VI, Shatalova OV, Gerasimenko AS, Gorbatenko VS. Comparative Analysis of Antithrombotic Therapy in In-Patients with Atrial Fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(1):49-53 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-1-49-53
22. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, et al. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387:2302-11. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00741-8
23. Roldan V, Marin F, Manzano-Fernandez S, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(23):2199-204. DOI:10.1016/j.jacc.2013.08.1623
24. Панченко Е.П. Анти тромботическая терапия в кардиологии. М.: Ремедиум, 2019 [Panchenko EP. Antitromboticheskaia terapiia v kardiologii. Moscow: Remedium, 2019 (in Russian)].
25. Hijazi Z, Oldgren J, Lindback J, et al. ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The Novel BiomarkerBased ABC (Age, Biomarkers, Clinical History)-Bleeding Risk Score for Patients 140 With Atrial Fibrillation: A Derivation and Validation Study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-11. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00741-8
26. O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, et al. The ORBIT Bleeding Score: A Simple Bedside Score to Assess Bleeding Risk in Atrial Fibrillation. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3258-64. DOI:10.1093/eurheartj/ehv476
27. Svernlund E, Engdahl J, Al-Khalili F, et al. Mass Screening for Untreated Atrial Fibrillation: The STROKESTOP Study. *Circulation*. 2015;131(25):2176-84. DOI:10.1161/CIRCULATIONANA.114.014343
28. McMurray JJV, Ezekowitz JA, Lewis BS, et al. Left ventricular systolic dysfunction, heart failure, and the risk of stroke and systemic embolism in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Circ Heart Fail*. 2013;6(3):451-60. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000143
29. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159(3):331-9. DOI:10.1016/j.ahj.2009.07.035
30. Graham DJ, Baro E, Zhang R, et al. Comparative Stroke, Bleeding, and Mortality Risks in Older Medicare Patients Treated with Oral Anticoagulants for Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Am J Med*. 2019;132(5):596-604.e11. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.12.023
31. Ferreira J, Ezekowitz MD, Connolly SJ, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and symptomatic heart failure: a subgroup analysis of the RE-LY trial. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(9):1053-61. DOI:10.1093/eurjhf/hft111
32. Hylek EM, Held C, Alexander JH, et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2141-7. DOI:10.1016/j.jacc.2014.02.549
33. Miller CS, Dorreen A, Martel M, et al. Risk of Gastrointestinal Bleeding in Patients Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15(11):1674-83. DOI:10.1016/j.cgh.2017.04.031
34. Wehling M, Collins R, Gil VM, et al. Appropriateness of Oral Anticoagulants for the Long-Term Treatment of Atrial Fibrillation in Older People: Results of an Evidence-Based Review and International Consensus Validation Process (OAC-FORTA 2016). *Drugs Aging*. 2017;34(7):499-507. DOI:10.1007/s40266-017-0466-6
35. Pollack CV. Coagulation assessment with the new generation of oral anticoagulants. *Emerg Med J*. 2016;33:423-30. DOI:10.1136/emered-2015-204891
36. Kotecha D, Chudasama R, Lane DA, et al. Atrial fibrillation and heart failure due to reduced versus preserved ejection fraction: A systematic review and metaanalysis of death and adverse outcomes. *Int J Cardiol*. 2016;203:660-6.
37. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, et al. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2222-31. DOI:10.1016/j.jacc.2014.09.028

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.01.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.03.2022



OMNIDOCTOR.RU